

POLIMORFISMOS NO GENE RECEPTOR DE VITAMINA D E A SUSCETIBILIDADE E PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Polymorphisms in the Vitamin D receptor gene and chronic kidney disease susceptibility and progression

Jalila Andréa Sampaio Bittencourt¹, Naruna Aritana Costa Melo², Margareth Santos Costa Penha³, Maria Eduarda Azavedo⁴, Lucas Almeida das Chagas⁵, Yuri Armin Crispim de Moraes⁶, Allan Kardec Duailibe Barros Filho⁷.

Resumo: As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são consideradas um dos maiores problemas de saúde pública. Dentre elas, destaca-se a doença renal crônica (DRC), que é caracterizada pela alteração da função renal. Assim como na DRC, a hipovitaminose D também se tornou um problema de saúde pública crescente na população. Muitos fatores podem explicar os baixos níveis dessa vitamina e sua suplementação é comumente utilizada como terapia auxiliar em pacientes com DRC. Entretanto, os efeitos nefroprotetores da vitamina D são mediados pelo gene receptor de vitamina D – VDR e uma alteração genética nesse receptor pode reduzir a efetividade dos tratamentos, piorando o prognóstico da doença. Este trabalho teve como objetivo revisar estudos que investigaram a associação entre polimorfismos do gene VDR e a suscetibilidade e progressão da DRC publicados nos últimos 10 anos (entre 2013 a 2023). A partir de uma busca nas bases de dados PUBMED, LILACS e COCHRANE, foram incluídos nove artigos que investigaram essa associação. Efeitos cardiometabólicos, seguidos de doença renal terminal e osteodistrofia foram os desfechos clínicos mais observados. Estes desfechos se associam aos diferentes polimorfismos do VDR. Mais estudos de associações genéticas para descrever os efeitos do polimorfismo do gene VDR sobre a DRC são necessários.

Palavras chave: Doença Renal Crônica; Polimorfismo; Gene VDR.

Abstract: Chronic non-communicable diseases (NCD) are considered one of the biggest public health problems. Among them, chronic kidney disease (CKD) stands out, which is characterized by the alteration of renal function. As with CKD, hypovitaminosis D has also become an increasing public health problem in the population. Many factors can explain the low levels of this vitamin and its supplementation is commonly used as an auxiliary therapy in patients with CKD. However, the nephroprotective effects of vitamin D are mediated by the vitamin D receptor gene – VDR, and a genetic alteration in this receptor can reduce the effectiveness of treatments, worsening the disease prognosis. This work aimed to review studies that investigated the association between VDR gene polymorphisms and CKD susceptibility and progression in the last 10 years (between 2013 and 2023). Based on a search in the PUBMED, LILACS and COCHRANE databases, nine articles that investigated this association were included. Cardiometabolic

¹ Doutoranda em Biotecnologia em Saúde. Universidade Federal do Maranhão, Programa de Pós Graduação em Biotecnologia - RENORBIO, Laboratório de Processamento da Informação Biológica – PIB. Cidade Universitária Dom Delgado, avenida dos Portugueses, 1966, Vila Bacanga, 65080-805, São Luís, Maranhão, Brasil. E-mail: jalilabittencourt@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6294-8532>; Autor correspondente.

² Mestre em Biodiversidade Ambiente e Saúde. Universidade Estadual do Maranhão, Departamento de Ciências Biológicas, Laboratório de Genética e Biologia Molecular – GENBIMOL, Praça Duque de Caxias, s/n, Morro do Alecrim, 65.604-380, Caxias, Maranhão, Brasil. E-mail: narunaritana@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1599-308X>.

³ Mestranda em Biociências Aplicada à Saúde. Universidade Ceuma, Departamento de Biomedicina, Laboratório de Ciências Biomédicas – LCBI. Rua Anapurus, 1, Renascença II, 65075-120, São Luís, Maranhão, Brasil. E-mail: margarethcostapenha@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7677-1827>

⁴ Graduanda em Farmácia Bioquímica. Universidade Federal do Maranhão, Departamento de Engenharia Elétrica, Laboratório de Processamento da Informação Biológica – PIB. Cidade Universitária Dom Delgado, avenida dos Portugueses, 1966, Vila Bacanga, 65080-805, São Luís, Maranhão, Brasil. E-mail: maria.eas@discente.ufma.br. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1660-459X>

⁵ Doutorando em Obstetrícia. Universidade Federal de São Paulo. Programa de Pós-Graduação em Obstetrícia – Escola Paulista de Medicina, Rua Napoleão de Barros, 875 – Vila Clementino, CEP: 04024-002, São Paulo, Brasil. E-mail: lucaschagas94@hotmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4245-1227>

⁶ Especialista em Saúde da Família e Comunidade. Universidade Federal do Maranhão, Departamento de Engenharia Elétrica, Laboratório de Processamento da Informação Biológica – PIB. Cidade Universitária Dom Delgado, avenida dos Portugueses, 1966, Vila Bacanga, 65080-805, São Luís, Maranhão, Brasil. E-mail: yuriacmoraes@yahoo.com.br. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7308-8291>

⁷ Doutor em Engenharia da Informação. Universidade Federal do Maranhão, Departamento de Engenharia Elétrica, Laboratório de Processamento da Informação Biológica – PIB. Cidade Universitária Dom Delgado, avenida dos Portugueses, 1966, Vila Bacanga, 65080-805, São Luís, Maranhão, Brasil. E-mail: allan.kardec@ufma.br. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1654-0955>.

effects, followed by end-stage renal disease, and osteodystrophy were the most frequently observed clinical outcomes. These outcomes are associated with the different polymorphisms of the VDR. Furthermore, studies of genetic associations to describe the effects of VDR gene polymorphism on CKD are needed.

Keywords: Chronic Kidney Disease; Polymorphism; Gene VDR.

Recebido em 24 de dezembro de 2023
Aceito em 27 de março de 2024

INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são consideradas um dos maiores problemas de saúde pública (Brasil, 2020). Estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicam que as DCNT são responsáveis por 71% de um total de 57 milhões de mortes ocorridas em todo o mundo (Who, 2018). Dentre as DCNT, destaca-se a doença renal crônica (DRC), que é caracterizada pela alteração da função renal (Brasil, 2020).

A prevalência de DRC ainda é desconhecida em muitos países. Contudo, vem aumentando, principalmente, como resultado da crescente incidência da obesidade, diabetes e hipertensão. Além disso, está associada a mudanças nos padrões de consumo, alteração no estilo de vida e transição demográfica. Vem trazendo consigo consequências financeiras e sociais, uma vez que a DRC é um preditor de hospitalização, disfunção cognitiva e diminuição da qualidade de vida (Aguar et al., 2020).

Assim como a DRC, a deficiência/insuficiência de vitamina D também se tornou um problema de saúde pública crescente na população. A vitamina D atua na homeostase do cálcio e do fosfato, bem como na saúde musculoesquelética (Barreto & Stingham, 2020). A 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) é a forma circulante da vitamina e, é usada para determinar o padrão corporal de vitamina D. Logo, a deficiência de vitamina D está relacionada a baixas concentrações séricas de 25(OH)D, além de estar associada a riscos aumentados de mortalidade e desenvolvimento de doenças cardiovasculares,

câncer, doenças infecciosas, diabetes, doenças autoimunes e doenças renais (Pilz, et al, 2016).

Muitos fatores podem explicar os baixos níveis de vitamina D, incluindo a redução da ingestão nutricional de alimentos fonte e da exposição solar. Logo, a suplementação de vitamina D é comumente utilizada como terapia auxiliar em pacientes com DRC. Entretanto, vale ressaltar que os efeitos nefroprotetores da vitamina D são mediados pelo gene receptor de vitamina D – VDR (do inglês *Vitamin D Receptor*) e uma alteração genética nesse receptor pode reduzir a efetividade dos tratamentos, piorando o prognóstico da doença (Santos, 2022).

Assim, além dos parâmetros laboratoriais de vitamina D, a triagem de polimorfismos do VDR deve ser considerada como uma maneira para traçar estratégias preventivas para redução de comorbidades associadas e preservação da função renal, como forma de melhorar o prognóstico da DRC.

Deste modo, este trabalho teve por objetivo avaliar, sob a forma de uma revisão de literatura, a associação entre polimorfismos no gene receptor de vitamina D (VDR) e a suscetibilidade e progressão da doença renal crônica.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa (RI). Este método possibilita sumarizar as pesquisas publicadas e obter conclusões a partir da pergunta norteadora: “Existe associação entre polimorfismos no gene receptor de vitamina D (VDR) e a suscetibilidade e progressão da doença renal crônica?”.

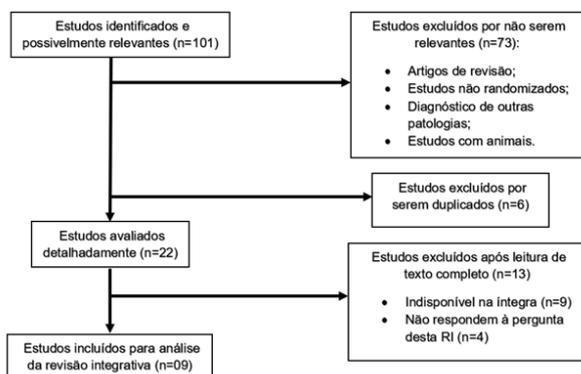
A busca na literatura foi realizada nas bases de dados PUBMED, LILACS e COCHRANE LIBRARY no mês de junho e julho de 2023, utilizando-se a combinação de Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e suas respectivas traduções segundo os termos *Medical Subject Headings* (MESH): (1) *chronic kidney disease/doença renal crônica*; (2) *gene VDR/gene VDR*; e (3) *polymorphisms/polimorfismos*. Estes descritores foram interligados pelo operador booleano AND. A pesquisa foi limitada a artigos científicos publicados nos últimos 10 anos (entre 2013 a 2023).

Estabeleceu-se como critérios de inclusão: artigos que contemplassem a temática (ensaios clínicos, randomizados ou estudos observacionais prospectivos) publicados nos idiomas português, inglês e espanhol. Como critérios de exclusão, adotou-se: artigos de revisão, estudos não randomizados, amostras duplicadas, diagnósticos de outras patologias e estudos com animais.

RESULTADOS

Foram encontrados 101 artigos inicialmente. Após extensa avaliação na literatura a respeito da relação entre polimorfismos do gene VDR e a ocorrência/progressão da DRC, 22 artigos foram escolhidos para leitura completa, sendo estes todos selecionados de acordo com o objetivo desta pesquisa. A Figura 1 descreve as etapas da busca na literatura, assim como os motivos que resultaram na seleção final de 09 artigos.

Figura 1. Fluxograma das etapas metodológicas seguindo estratégia PRISMA.



A Tabela 1 demonstra os cruzamentos dos descritores empregados nesta revisão integrativa, assim como a quantidade de artigos encontrados e incluídos de acordo com as bases de dados utilizadas.

A análise dos dados foi realizada de forma descritiva e os artigos selecionados foram classificados segundo grau de recomendação do *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* (CEBM, 2009). Os estudos foram reunidos segundo tipo de desfecho em quatro grupos: efeitos cardiometabólicos;

doença renal terminal (DRT); osteodistrofia; e nefropatia diabética. Esta categorização permitiu avaliar as evidências, bem como identificar a necessidade de investigações futuras acerca da temática.

Tabela 1. Levantamento bibliográfico da revisão integrativa.

Base de dados	Descritores	Nº de artigos	Estudos incluídos
PUBMED	Polymorphisms AND Gene VDR AND Chronic Kidney Disease	27	7
	Gene VDR AND Chronic Kidney Disease	69	2
LILACS	Polymorphisms AND Gene VDR AND Chronic Kidney Disease	0	-
	Gene VDR AND Chronic Kidney Disease	0	-
COCHRANE	Polymorphisms AND Gene VDR AND Chronic Kidney Disease	0	-
	Gene VDR AND Chronic Kidney Disease	5	-
TOTAL DE ARTIGOS		101	09

Os estudos selecionados variam entre o ano de 2014 a 2022, sendo o ano de 2018 com maior número de publicações, totalizando 3 artigos. Em relação ao grau de recomendação, todos os estudos, classificaram-se como grau B, segundo critérios do CEBM (2009). Quanto a classificação segundo tipo de desfecho, observou-se todos os 4 grupos, com maior prevalência para doença renal terminal, seguido de efeitos cardiometabólicos e osteodistrofia. Na Tabela 2 e 3 são apresentados os resultados que caracterizam os estudos desta revisão integrativa.

Tabela 2. Artigos selecionados para revisão integrativa.

Artigo	Autor/Ano de publicação	Título do estudo	Delineamento	Grau de recomendação
I	Grzegorzewska et al. (2014)	T-cell cytokine gene polymorphisms and vitamin D pathway gene polymorphisms in end-stage disease due to type 2 diabetes mellitus nephropathy: comparisons with health status and other main causes of end stage renal disease.	Caso controle	B
II	Ghorbanihaghjo et al. (2014)	Relationship between vitamin D receptor gene FokI and Apal polymorphisms and serum levels of fetuin-A, vitamin D, and parathyroid hormone in patients on hemodialysis.	Caso controle	B
III	Santoro et al. (2015)	Association of VDR gene polymorphisms with heart disease in chronic kidney disease patients.	Coorte	B
IV	Wang et al. (2016)	Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with end-stage renal disease and the development of high-turnover renal osteodystrophy in a Chinese population.	Caso controle	B
V	Bouksila et al. (2018)	FGF 23, PTH and vitamin D status in end stage renal disease patients affected by VDR FokI and BsmI variants.	Caso controle	B
VI	Yoshihara et al. (2018)	Relationship between vitamin D receptor gene polymorphism and susceptibility to chronic kidney disease and periodontal disease in community-dwelling elderly.	Estudo transversal	B
VII	Waziri et al. (2018)	Influence of vitamin D receptor polymorphisms on biochemical markers of mineral bone disorders in South African patients with chronic kidney disease.	Estudo transversal	B
VIII	Nugroho et al. (2021)	Association of BsmI Polymorphisms in the Vitamin D Receptor Gene Among Indonesian Population with Diabetic Kidney Disease.	Estudo transversal	B
IX	Elshamaa et al. (2022)	Vitamin D receptor gene polymorphisms in chronic kidney disease Egyptian children: effect on biochemical markers of bone mineral disorders.	Caso controle	B

Tabela 3. Características dos artigos selecionados para revisão integrativa.

Artigo	Amostra	Desfecho	Classificação	Polimorfismo VDR
I	893 pacientes com DRC (366 Nefropatia DM2 e 527 com outras causas de DRT); 240 hígidos	Os polimorfismos das citocinas das células T e do gene da via da vitamina D não estão associados à doença renal terminal devido à nefropatia do DM tipo 2 em pacientes poloneses em HD.	Doença renal terminal e Nefropatia diabética	Bsm I e Fok I
II	46 pacientes com DRC e 43 hígidos	O aumento do PTH e a diminuição dos níveis de fetuína-A e vitamina D podem aumentar a suscetibilidade à aterosclerose em pacientes em hemodiálise através dos polimorfismos FokI e Apal do gene VDR.	Efeitos cardiometabólicos	Apa I e Fok I
III	171 pacientes com DRC	O alelo VDR BsmI pode ser considerado como um determinante genético para doença cardíaca e hipertensão na DRC, independentemente do estágio da doença.	Efeitos cardiometabólicos	Bsm I e Fok I
IV	452 pacientes com DRC e 904 hígidos	O polimorfismo Apal no gene VDR parece ser um locus de suscetibilidade para DRT em indivíduos chineses, e os portadores do alelo C podem ter um risco aumentado de osteodistrofia renal.	Doença renal terminal e Osteodistrofia renal	Apa I e Taq I
V	100 pacientes com DRC e 149 hígidos	Associação entre VDR FokI, BsmI e estado mineral em pacientes com DRT. As variantes de VDR afetam a expressão de proteínas de VD, fósforo, FGF23 e PTH.	Doença renal terminal	Bsm I e Fok I
VI	345 pacientes com DRC	O genótipo VDR TaqI pode estar associado à DRC durante condições inflamatórias causadas pela doença periodontal.	Efeitos cardiometabólicos	Taq I
VII	272 pacientes com DRC e 90 hígidos	O genótipo VDR Bb é um preditor para hiperparatireoidismo secundário em pacientes com DRT. O genótipo <i>Fok Ff</i> possui maior risco para deficiência grave de 25(OH)D.	Osteodistrofia renal	Bsm I, Apa I, Taq I e Fok I
VIII	93 pacientes DM (51 c/ DRD e 42 s/ DRD)	Não houve associação entre o polimorfismo BsmI no gene VDR e DRD. O tempo de DM superior a cinco anos influenciou a associação entre essas variáveis.	Doença renal terminal e Nefropatia diabética	Bsm I
XIX	305 pacientes com DRC e 100 hígidos	Polimorfismos VDR TaqI e BsmI foram associados a um risco aumentado de DRC em crianças. O hiperparatireoidismo secundário foi predito pelo genótipo CT BsmI. Os genótipos Taq1 GG e BsmI TT estão associados à deficiência de 25(OH)D	Osteodistrofia renal	Bsm I, Apa I, Taq I e Fok I

DISCUSSÃO

A vitamina D é um hormônio que além de modular diversas funções no organismo, também atua na resposta imune e sua ação é obtida pelo receptor VDR. Níveis abaixo de 20 UI/ml desta vitamina podem estar associados ao surgimento de doenças autoimunes (Ruscalleda, 2023). Além disso, polimorfismos de base única (SNP) no gene VDR podem alterar a ligação da vitamina D com o seu receptor e, conseqüentemente, levar a uma desregulação na resposta imune e suscetibilidade a infecções nesses indivíduos, contribuindo para pior prognósticos das patologias associadas (Zittermann et al., 2021).

Isto porque alguns SNPs levam à substituição de aminoácidos na proteína e outros provocam a produção de códons de parada, interrompendo prematuramente o processo de tradução da proteína, ambos capazes de interferir em sua função biológica (Santos, 2022).

O gene do VDR está localizado no cromossomo 12 e seus polimorfismos tem sido associados com o risco de desenvolvimento de várias doenças e processos infecciosos (Santos, 2022). No entanto, são necessários mais estudos que esclareçam a associação destes polimorfismos com as manifestações clínicas das mais variadas patologias.

Os polimorfismos de VDR mais estudados são BsmI, ApaI, TaqI e FokI. Estes polimorfismos têm sido associados com a incidência de doenças autoimunes como o diabetes mellitus tipo 1, artrite reumatoide, lúpus, esclerose múltipla, doença inflamatória intestinal, doenças neurodegenerativas como Parkinson e Alzheimer, além de doenças crônicas como a DRC (Yoshihara et al., 2018; Ruscalleda, 2023).

Pacientes com DRC são suscetíveis à hipovitaminose D por vários fatores, dentre eles: redução da exposição solar em função das comorbidades associadas, fotoprodução e hidroxilação hepática deficientes, redução do consumo de alimentos fontes de vitamina D e proteinúria. Além disso, a síntese da vitamina D é reduzida devido condições inerentes da DRC, como redução da quantidade néfrons, elevação do FGF-23 (fator de crescimento de fibroblastos), diabetes, hiperuricemia e acidose metabólica (Bouksila et al., 2018; Ghorbanihaghjo et al., 2014; Obi et al., 2015).

A DRC é considerada como um fator de risco independente para a deficiência de vitamina D, apresentando alta prevalência dessa deficiência/insuficiência nos pacientes acometidos por esta patologia. De modo geral, a deficiência de vitamina D associa-se a concentrações elevadas de hormônio da paratireoide (PTH - paratormônio) e marcadores de renovação óssea, bem como baixa densidade mineral óssea (DMO) (Bouksila et al., 2018; Obi et al., 2015).

Logo, o monitoramento dos níveis dessa vitamina é de suma importância para o controle e tratamento da DRC, visto que, evidências apontam associação da deficiência de vitamina D com morbidade e mortalidade elevadas em pacientes renais crônicos (Barreto & Stinghen, 2020; Li et al., 2018).

Contudo, os resultados dos testes de vitamina D variam inconsistentemente. Alguns estudos referem efeitos pleiotrópicos clássicos, como saúde musculoesquelética, enquanto outros não. Supõe-se que essa diferença pode ter influência do polimorfismo receptor de vitamina D (Li et al., 2018; Yoshihara et al., 2018).

O polimorfismo do gene VDR é relatado como associado à DRC, além do que, tem sido bastante explorado em razão do papel que a vitamina D exerce no resultado do transplante renal (Obi et al., 2015; Santos, 2022). Devido ao fato de que a vitamina D e seus análogos são tidos como nefroprotetores nesta patologia, incluindo a nefropatia diabética (ND) e doença renal terminal (DRT) (Barreto & Stinghen, 2020; Li et al., 2018; Nugroho et al., 2021).

A função renal e concentração dos genes VDR reduzem em idades avançadas e são uma das causas de resistência a ação da vitamina D no idoso, com conseqüente diminuição da absorção de cálcio, DMO e predisposição a quedas, elevando assim o risco de fraturas (Waziri et al., 2018).

A osteodistrofia renal é uma complicação comum da DRC, que pode levar a mineralização defeituosa, morfologia óssea alterada e/ou renovação óssea. Pesquisas apontam que as alterações ósseas ocorrem até mesmo no estágio inicial da DRC e com sua progressão, o paciente pode apresentar sintomas como dor óssea, dor nas articulações, deformação óssea e até fraturas espontâneas. Além do que, esta condição, pode afetar até 50% dos pacientes em estágio

terminal da doença (DRT), induzindo resistência ao PTH no rim e nos tecidos (Wang et al., 2016; Waziri et al., 2018).

A predisposição genética de certos grupos étnicos ao PTH tem sido associada a polimorfismos no gene VDR. Por sua vez, isso pode depender dos genótipos de VDR que o indivíduo possui, o que pode influenciar a ligação do VDR à vitamina D. A influência dos polimorfismos do VDR na regulação do PTH é importante em pacientes renais e, por isso, um grande número de estudos na área tem sido realizado (Elshamaa et al., 2022).

A doença cardiovascular (DCV) causada por aterosclerose é o principal determinante de morbidade e mortalidade em pacientes com doença renal crônica. A vitamina D e seus análogos proporcionam benefício de sobrevivência para pacientes em hemodiálise (HD). Esta, por sua vez, exerce seus efeitos através do gene VDR, no qual seus polimorfismos estão associados a várias patologias e respostas diferenciais à vitamina D (Zittermann et al., 2021).

Cardiopatias isquêmicas, acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca e morte súbita representam as principais causas de morte por DCV em pacientes com DRC. Fatores comuns de risco para DCV (hipertensão arterial, diabetes, tabagismo e dislipidemia) estão presentes em pessoas com DRC, da mesma forma que fatores de risco associados à insuficiência renal, como anemia, hiperparatireoidismo, desnutrição e inflamação (Zittermann et al., 2021).

A formação de placas ateroscleróticas, também são fatores de risco para DCV comuns nesses pacientes. A fetuína A é uma glicoproteína de fase aguda que inibe a calcificação vascular. No estudo de Ghorbanihaghjo e colaboradores (2014), observou-se que o nível sérico de paratormônio (PTH) e a diminuição dos níveis de fetuína A e vitamina D podem aumentar a suscetibilidade à aterosclerose em pacientes em hemodiálise (HD) por meio dos polimorfismos FokI e Apal do gene receptor de vitamina D (VDR).

É sabido que polimorfismos do VDR influenciam a mortalidade em pacientes com DRC, modificando diretamente os níveis dessa proteína ou sua sensibilidade em órgãos alvo. Santoro e colaboradores (2015) ao avaliar a possível associação dos polimorfismos FokI e BsmI com as comorbidades da DRC, inferiram que a variante genética VDR

BsmI pode ser considerada como um determinante genético para doenças cardíacas e hipertensão independente do estágio da DRC. Desta forma, a triagem para polimorfismos do VDR deve ser considerada como uma estratégia preventiva no gerenciamento das condições de comorbidade da DRC.

CONCLUSÃO

A deficiência de vitamina D demonstrou exercer um papel importante em várias condições clínicas. Como a vitamina D desempenha seus efeitos através do gene VDR, as alterações neste gene podem afetar a sua funcionalidade, afetando também na síntese de vitamina D, respectivamente. Além disso, tais alterações foram associadas a doenças como osteoporose, diabetes, doenças autoimunes, câncer, doença renal e doenças cardiovasculares.

O desequilíbrio de ligações com um ou mais polimorfismos parece explicar as associações observadas. Logo, mapear os polimorfismos do gene VDR, a fim de compreender melhor as consequências dessas variações e aprofundar os conhecimentos sobre a variabilidade do sistema endócrino da vitamina D, torna-se uma condição para a avaliação do risco de doenças e resposta aos tratamentos.

Desta forma, mais estudos de associações genéticas são necessários para descrever os efeitos do polimorfismo do gene VDR no desenvolvimento da DRC. Isto inclui diferentes etnias e grupos populacionais maiores, visto que o desenvolvimento de mais pesquisas, envolvendo a temática, pode beneficiar e impactar significativamente na qualidade de vida da população renal.

Agradecimentos

A Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA), ao Laboratório de Processamento da Informação Biológica (PIB), ao Programa de Pós-Graduação Renorbio e, a todos aqueles que contribuíram, de alguma forma, para a realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- Aguiar, L.K., Prado, R.R., Grazzini, A., & Malta, D.C. (2020). Factors associated with chronic kidney disease: epidemiological survey of the National Health Survey. *Rev Bras Epidemiol*, 23. <https://doi.org/10.1590/1980-549720200044>.
- Barreto, F.C., & Stinghen, A.E.M. (2020). Vitamin D and chronic kidney disease: an uneasy relationship. *Braz J Nephrol*, 42(4). <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-E002>.
- Bouksila, M., Kaabachi, W., Mrad, M., Smaoui, W., El Kateb, E. C., Zouaghi, M. K., Hamzaoui, K., & Bahlous, A. (2018). FGF 23, PTH and vitamin D status in end stage renal disease patients affected by VDR FokI and BsmI variants. *Clinical biochemistry*, 54, 42–50. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.02.009>.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. (2020). *Vigilância Brasil 2019: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Brasília: MS.
- CEBM – CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE. (2009, Jun). Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>.
- Elshamaa, M. F., Eryan, E., Hamed, H., Khalifa, I., Kamel, S., Ibrahim, M. H., Kandil, D., Farouk, H., Raafat, M., Abd-El Haleem, D. A., Mahmoud, E., El-Saeed, G., Abo Hashish, M., Abd Elhamid, E., & Sayed, S. (2022). Vitamin D receptor gene polymorphisms in chronic kidney disease Egyptian children: effect on biochemical markers of bone mineral disorders. *Pediatric endocrinology, diabetes, and metabolism*, 28(3), 188–196. <https://doi.org/10.5114/pedm.2022.118316>.
- Ghorbanhaghjo, A., Argani, H., Samadi, N., Valizadeh, S., Halajzadeh, J., Yousefi, B., & Rashtchizadeh, N. (2014). Relationship between vitamin D receptor gene FokI and Apal polymorphisms and serum levels of fetuin-A, vitamin D, and parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *Iranian journal of kidney diseases*, 8(5), 394–400.
- Grzegorzewska, A. E., Ostromecki, G., Zielińska, P., Mostowska, A., & Jagodziński, P. P. (2014). T-cell cytokine gene polymorphisms and vitamin D pathway gene polymorphisms in end-stage renal disease due to type 2 diabetes mellitus nephropathy: comparisons with health status and other main causes of end-stage renal disease. *Journal of diabetes research*, 2014, 120317. <https://doi.org/10.1155/2014/120317>.
- Li, L., Wan, Q., Yang, S., & Zhao, S. (2018). Impact of Vitamin D Receptor Gene Polymorphism on Chronic Renal Failure Susceptibility. *Therapeutic apheresis and dialysis: official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*, 22(6), 575–587. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12714>
- Nugroho, P., Lydia, A., Suhardjono, S., & Harimurti, K. (2021). Association of BsmI Polymorphisms in the Vitamin D Receptor Gene Among Indonesian Population with Diabetic Kidney Disease. *Acta medica Indonesiana*, 53(2), 149–155.
- Obi, Y., Hamano, T., & Isaka, Y. (2015). Prevalence and prognostic implications of vitamin D deficiency in chronic kidney disease. *Disease markers*, 2015, 868961. <https://doi.org/10.1155/2015/868961>.
- Pilz, S., Verheyen, N., Gröbler, M. R., Tomaschitz, A., & März, W. (2016). Vitamin D and cardiovascular disease prevention. *Nature reviews. Cardiology*, 13(7), 404–417. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.73>.
- Ruscalleda, R.M.I. (2023). Vitamin D – Physiological, Nutritional, Immunological, Genetic aspects. Actions in autoimmune, tumor, and infectious diseases. *Musculoskeletal and cognitive functions. Rev Med (São Paulo)*, 102(3). <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v102i3e-210547>.
- Santoro, D., Buemi, M., Gagliostro, G., Vecchio, M., Currò, M., lentile, R., & Caccamo, D. (2015). Association of VDR gene polymorphisms with heart disease in chronic kidney disease patients. *Clinical biochemistry*, 48(16-17), 1028–1032. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.05.009>.
- Santos, V.B. (2022). Associação entre o polimorfismo do gene VDR e rejeição do enxerto renal: uma revisão narrativa. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

- Wang, L. Y., Zhang, P., Wang, H. F., Qin, Z. W., Wei, K. B., & Lv, X. A. (2016). Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with end-stage renal disease and the development of high-turnover renal osteodystrophy in a Chinese population. *Genetics and molecular research: GMR*, 15(2), 10.4238/gmr.15026825. <https://doi.org/10.4238/gmr.15026825>.
- Waziri, B., Dix-Peek, T., Dickens, C., Duarte, R., & Naicker, S. (2018). Influence of vitamin D receptor polymorphisms on biochemical markers of mineral bone disorders in South African patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrology*, 19(30). <https://doi.org/10.1186/s12882-018-0831-7>
- Who – WORLD HEALTH ORGANIZATION. (2018). World Health Statistics 2018: monitoring health for the SDGs, *Sustainable Development Goals*. Geneva: WHO.
- Yoshihara, A., Kaneko, N., Iwasaki, M., Nohno, K., & Miyazaki, H. (2018). Relationship between vitamin D receptor gene polymorphism and susceptibility to chronic kidney disease and periodontal disease in community-dwelling elderly. *Journal of clinical periodontology*, 45(6), 672–679. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12896>.
- Zittermann, A., Trummer, C., Theiler-Schwetz, V., Lerchbaum, E., März, W., & Pilz, S. (2021). Vitamin D and Cardiovascular Disease: An Updated Narrative Review. *International journal of molecular sciences*, 22(6), 2896. <https://doi.org/10.3390/ijms22062896>.